

Beziehungen zwischen
Chroman- und Cumarin-Verbindungen
beim Vitamin E

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde

vorgelegt der

Philosophischen Fakultät II der Universität Zürich

von

ALFRED MERZ

aus Zürich und Basel

Begutachtet von Herrn Professor Dr. Paul Karrer

1949

Juris-Verlag, Zürich



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507215_0113

Beziehungen zwischen
Chroman- und Cumarin-Verbindungen
beim Vitamin E

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde

vorgelegt der

Philosophischen Fakultät II der Universität Zürich

von

ALFRED MERZ

aus Zürich und Basel

Begutachtet von Herrn Professor Dr. Paul Karrer

1949

Juris-Verlag, Zürich



Meinen Eltern

Der experimentelle Teil der vorliegenden Arbeit wurde im
Chemischen Institut der Universität Zürich ausgeführt.

Meinem verehrten Lehrer

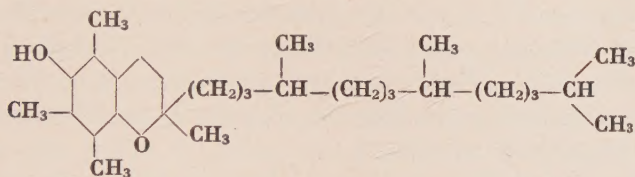
HERRN PROF. DR. P. KARRER

möchte ich an dieser Stelle herzlich danken für seine wertvollen
Anregungen und das Wohlwollen, das er mir und meiner Arbeit
entgegenbrachte.

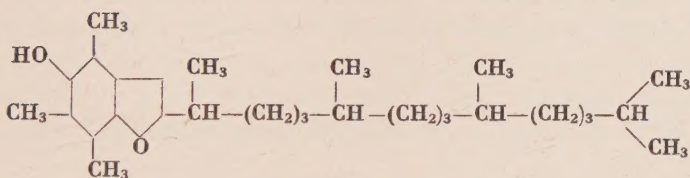
A. THEORETISCHER TEIL

EINFÜHRUNG

Zu Beginn der Konstitutionsaufklärung entspannen sich ernsthafte Diskussionen (1), ob α -Tocopherol eine Chroman- (I) oder Cumaranverbindung (II) ist.



(I)



(II)

Die Frage löste sich bald zugunsten der Chromanverbindung und die Untersuchungen wandten sich, in Erkenntnis dieser Tatsache, ausschliesslich der Synthese von Chromanverbindungen zu.

Einige einfache Cumaranderivate sind allerdings früher im Zusammenhang mit der Konstitutionsaufklärung synthetisiert worden, so 2,4,6,7-Tetramethyl-5-oxycumaran (2) und 2-Aethyl-4,6,7-trimethyl-5-oxycumaran. Ersteres nach der Claisen-Methode (3) durch Kondensation von Trimethylhydrochinon mit Allylbromid, letzteres aus Natriumpropionylessigester und Trimethylchinon mit anschließender Hydrierung des Cumarons zum Cumaran nach dem Verfahren von L. I. Smith und Mc Mullen (4). Durch Uebertragung dieser Synthese auf höhere Homologe des Acetessigesters gelangten Bergel und Mitarbeiter zum 4,6,7-Trimethyl-5-oxy-2-n-heptadecyl-cumaran, einem Isomeren des β -Tocopherols. Biologische Wirksamkeit konnte

bei den niederen Homologen nicht erwartet werden, auch das β -Tocopherol-Isomere erwies sich als inaktiv in Dosen von 50 und 100 mg. Dies steht ganz im Einklang mit Beobachtungen in der Chromanreihe, wo Derivate mit unverzweigtem Alkylrest in der 2-Stellung auch inaktiv sind (5). Eine Ausnahme bildet das 2-Dodecyl-2,5,7,8-tetramethyl-6-oxychroman, das in 50- bis 60-mg-Dosen bei der Ratte Vitamin-E-Wirkung aufweist (6).

Cumaran- und Chromanverbindungen zeigen in spektralen Eigenschaften Aehnlichkeit; auch gegen Oxydationsmittel verhalten sie sich ähnlich.

Es schien uns daher von Interesse, die dem α -Tocopherol isomere Cumaranverbindung zu synthetisieren und ihre biologische Wirksamkeit zu prüfen. Damit konnten gleichzeitig unsere Kenntnisse von der Konstitutionsspezifität des Vitamin E auf Cumaranverbindungen ausgedehnt werden.

Im folgenden wollen wir kurz auf Arbeiten hinweisen, welche die Darstellung von Chroman- und Cumaranverbindungen bezwecken, wobei Länge und Struktur der Seitenkette in Stellung 2 variiert werden.

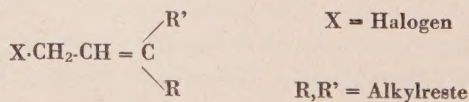
Synthesen von Chroman- und Cumaranverbindungen

a) Chromanhomologe

Die Tocopherolsynthese von Karrer (7) gestattet durch Variieren der aliphatischen Kette eine grosse Anzahl von Homologen zu synthetisieren. Karrer und Mitarbeiter stellten durch Kondensation von Trimethylhydrochinon mit Phitylbromid in Benzinlösung mit Zinkchlorid als Katalysator erstmals auf elegante Weise d,l- α -Tocopherol her. Die Ausbeuten sind nahezu quantitativ.

Die Karrer'sche Methode wurde in der Folge von F. Bergel, Todd und Work (8) sowie von L. I. Smith und Mitarbeitern (9) noch in Einzelheiten ergänzt.

Im Laufe der Konstitutionsaufklärung zeigte es sich, dass ganz allgemein Alkylderivate von der Formel



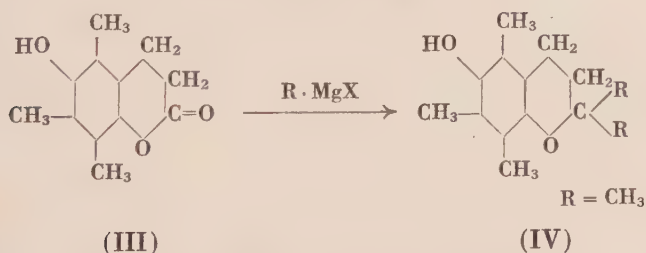
bei Kondensation mit Trimethylhydrochinon zu Chroman- oder Cumaranderivaten führen, die je nach der Wahl von R oder R' in Stellung 2 entsprechend substituiert sind.

Cumaranverbindungen entstehen nur, wenn R und R' Wasserstoffatome sind; eine Mischung von Chroman- und Cumaranverbindungen erhalten wir, falls R Wasserstoff, R' ein Alkylrest ist. Bei R und R' als Alkylresten wird die Reaktion ausschliesslich in Richtung der Chromanverbindung dirigiert (11).

Karrer und Mitarbeiter (10) erhielten bei der Kondensation von Crotylbromid mit Trimethylhydrochinon ein Gemisch der isomeren Chroman- und Cumaranverbindung.

Da sich nach Karrer und Mitarbeitern Allylhalogenderivate durch Acetylenanlagerung an Ketone, partielle Reduktion des Acetylenalkohols und Umsatz des Reaktionsproduktes mit Phosphortribromid gut herstellen lassen, liegt hier ein allgemeiner Weg vor, in 2-Stellung substituierte Chromanderivate zu gewinnen (11).

Nachdem Smith und Mitarbeiter (12) 2,2,5,7,8-Pentamethyl-6-oxychroman (IV) aus 5,7,8-Trimethyl-6-oxy-2,3-dihydrocumarin (III) durch Umsatz mit überschüssigem Methylmagnesiumjodid in guter Ausbeute erhalten hatten, wurde diese Methode ausgebaut, um zu weiteren Homologen zu gelangen.



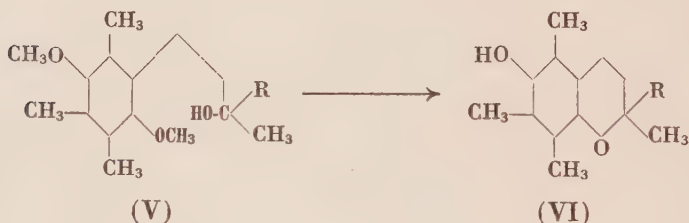
John und Mitarbeiter (13) dehnten diese Versuche aus und konnten 2,2-Didodecyl-5,7,8-trimethyl-6-oxychroman gewinnen. Auch die Darstellung von 2-Dodecyl-2,5,7,8-tetramethyl-6-oxychroman gelang durch Einwirken einer Mischung von Dodecylmagnesiumbromid und Methylmagnesiumbromid auf 5,7,8-Trimethyl-6-oxy-2,3-dihydrocumarin.

Dabei entstehen drei mögliche Verbindungen: 2,2-Didodecyl-5,7,8-trimethyl-6-oxychroman, 2-Dodecyl-2,5,7,8-tetramethyl-6-oxy-

chroman und 2,2,5,7,8-Pentamethyl-6-oxychroman. Die Trennung erfolgte durch Chromatographieren der Allophanate.

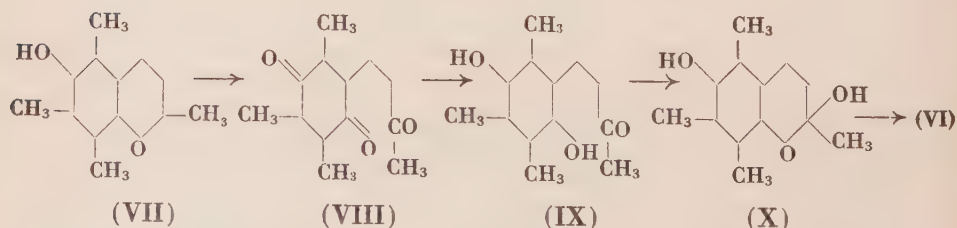
In der Praxis erleidet die Anwendung dieser Synthese insofern eine Einschränkung, als sich das Gemisch der drei entstehenden Verbindungen nur bei genügend grossen Unterschieden in der Molekülgrösse einwandfrei trennen lässt.

Eine weitere Synthese versuchte John (14) ausgehend von Trimethyl-2,5-dioxy-benzylaceton, das er aus Trimethyl-2,5-dimethoxybenzaldehyd durch Kondensation mit Aceton und nachfolgender Hydrierung erhielt. Er liess darauf zur Einführung der Methylgruppe als Seitenkette Methylmagnesiumhalogenid einwirken. Aufspaltung des Aethers führte zum Ringschluss (VI).



Die mit längeren Seitenketten substituierten Carbinole (V) liessen keine Aetherspaltung mehr zu, was auch Smith (15) in ähnlichen Versuchen fand.

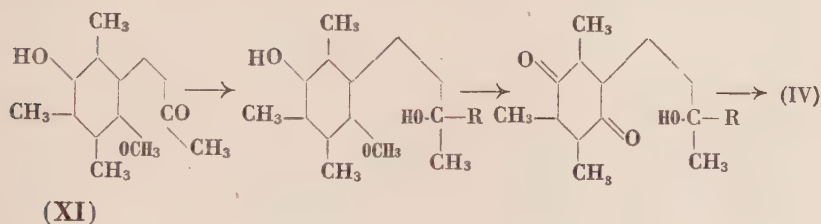
John (16) führte daher die Reaktion mit unveräthertem Trimethyl-2,5-dioxy-benzylaceton aus:



Diese Verbindung erhielt er durch Oxydation von Tetramethyloxychroman (VII) zum Chinon und weiter zum Ketoquinon (VIII). Nach anschliessender Reduktion gelangte er zur Verbindung (IX), die wahrscheinlich in Form des Hemiacetals vorliegt, welche nun

nach Umsatz mit Alkylmagnesiumhalogenid zum gesuchten Tocopherol-Seitenkettenhomologen (VI) umgesetzt werden konnte.

John arbeitete noch eine andere Variante (17) aus. Ausgangsprodukt war hier der Monoäther des Trimethyldioxy-benzylacetons (XI). Diese Verbindung kann aus dem Monoäther des Pseudocumohydrochinons durch Reaktion mit Formaldehyd und Salzsäure und anschließender Acetessigesterkondensation (18) erhalten werden.



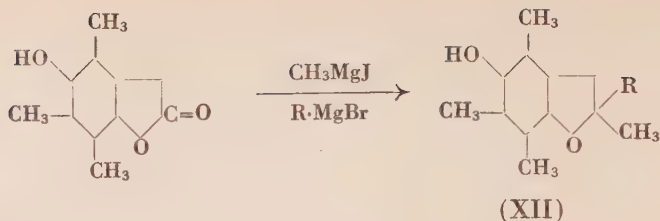
Die Aetherspaltung des Reaktionsproduktes lässt sich hier gut durchführen; man gewinnt nach anschließender Verseifung in 2-Stellung substituierte Chromanderivate.

Auf diese Weise synthetisierten John und Mitarbeiter (19) Nor- α -tocopherol, dessen Seitenkette um eine CH_2 -Gruppe kürzer ist als diejenige des α -Tocopherols, ferner S- α -Tocopherol (20) (als «synthetisches» α -Tocopherol bezeichnet, weil die Verbindung ohne Verwendung von Phytol oder direkten Derivaten des letzteren entstanden ist).

b) Cumaranhomologe

Einige einfache Cumaranverbindungen sind, wie in der Einleitung erwähnt wurde, im Zusammenhang mit Konstitutionsuntersuchungen des α -Tocopherols schon früher hergestellt worden.

Zur Synthese der Cumaranverbindungen vom Typus (XII) verwendeten wir die gleichzeitige Einwirkung von Methylmagnesiumjodid und Alkylmagnesiumbromid auf 4,6,7-Trimethyl-5-oxy-isocumaranon.

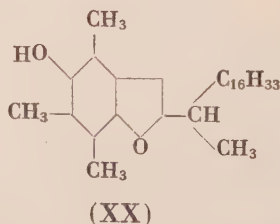
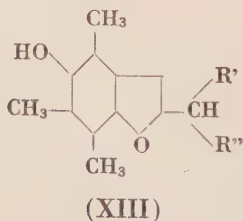


- XII a R = CH₃ (Methyl-)
 b R = C₁₅H₃₁ (3,7,11-Trimethyl-dodecyl-)
 c R = C₁₆H₃₃ (4,8,12-Trimethyl-tridecyl-)
 d R = C₁₇H₃₅ (5,9,13-Trimethyl-tetradecyl-)

Analoge Synthesen in der Chromanreihe führten zuerst John, Günther und Schmeil (21) durch. Als Modellversuch hatten Karrer und Milhaud (22) aus zwei Molen Methylmagnesiumjodid durch Einwirkung auf ein Mol 4,6,7-Trimethyl-5-oxy-cumaranon 2,2,4,6,7-Pentamethyl-5-oxy-cumaran (XII a) hergestellt.

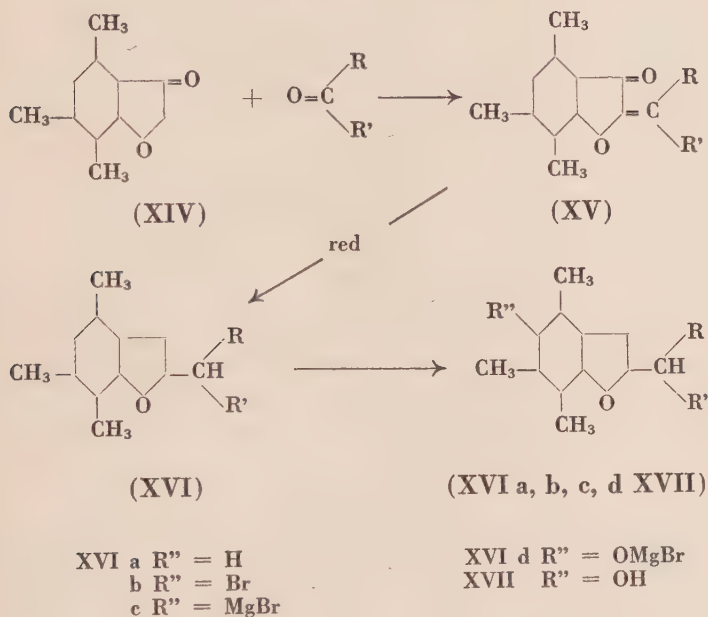
Bei Anwendung von 3,7,11-Trimethyl-dodecyl-magnesiumbromid-(1) (XXVI) bzw. 4,8,12-Trimethyl-tridecyl-magnesiumbromid-(1) (XXVIII) und 5,9,13-Trimethyl-tetradecyl-magnesiumbromid-(1) (XXX) erhielten wir erwartungsgemäss — in sehr schlechter Ausbeute — die Cumaranderivate mit entsprechenden Alkylresten in Stellung 2. Die Trennung und Reinigung der Cumaran-Tocole erfolgte in Form der Acetate durch Destillation in Hochvakuum. In zwei Fällen mussten die verseiften Acetate noch einer chromatographischen Trennung unterzogen werden.

Zur gleichen Zeit haben auch Smith und Mitarbeiter (23) an der Synthese von Cumaranverbindungen gearbeitet und zwei Methoden für Verbindungen des Typs XIII aufgefunden.



C₁₆H₃₃ = (4,8,12-Trimethyl-dodecyl-)

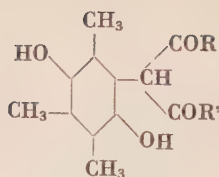
Smith und King stellten fest, dass sich Ketone mit 4,6,7-Trimethylcumaran-3-on (XIV) zu ungesättigten 2-Alkyliden-4,6,7-trimethylcumaran-3-onen (XV) kondensieren lassen.



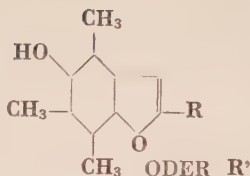
Katalytische Reduktion von (XV) mit Raney-Nickel führte zu 2-Alkyl-4,6,7-trimethylcumaran (XVI). Die Einführung der Hydroxylgruppe in Stellung 5 erfolgte durch Bromieren, Ueberführen in die Grignardverbindung und Oxydieren zum Brommagnesiumphenolat. Die Hydrolyse führte zur gewünschten Verbindung (XVII). Nach dieser Methode erfolgte die Darstellung von 2-Isopropyl-4,6,7-trimethyl-5-oxycumaran und von 2-(2'-Heptyl)-4,6,7-trimethyl-5-oxycumaran.

Versuche, auf diesem Weg zum α -Tocopherolisomeren (XX) zu gelangen, scheiterten.

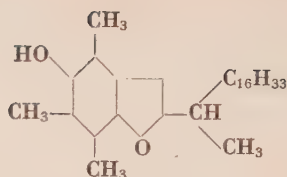
Smith und Kaiser (24) fanden, dass bei Zugabe von Natriumenolat von β -Diketonen ($\text{R.CO.CH}_2\text{CO.R}'$) zu Trimethylchinon eine Reaktion stattfindet, die zum Trimethylhydrochinonderivat (XVIII) mit dem β -Diketonrest in Stellung 6 des Ringes führt.



(XVIII)



(XIX)



(XX)

$C_{16}H_{33} =$
(4,8,12-Trimethyl-dodecyl-)

Durch Einwirkung von Salzsäure auf dieses Hydrochinonderivat (XVIII) wird es in ein 2-Alkylcumaron (XIX) übergeführt, eine Alkylgruppe geht bei der Cyclisierung verloren. Bei Anwendung von unsymmetrischen β -Diketonen ist das Endprodukt eine Mischung von zwei Cumaronderivaten. Sind die beiden Alkylreste sehr ähnlich, so bereitet die Trennung sehr grosse Schwierigkeiten.

Smith und Boyack (23) modifizierten nun die obige Methode, nachdem Kutz und Adkins (25) gezeigt hatten, dass bei der Hydrolyse eines Acetylacetylmethans $CH_3CO.CH_2.COR$ mittels Alkali die Spaltung auf der Acetylseite des Moleküls durch Kettenverlängerung oder Verzweigung in R begünstigt wird. Auf Grund dieser Beobachtungen nahmen Smith und Boyack an, dass bei einer grossen Gruppe R im Diketon die Synthese wohl zu einer Mischung von Cumaronen (XIX) führen würde, in welcher aber das einfache 2-Methylcumaron (das durch Wasserdampfdestillation abgetrennt werden kann) in geringerer Menge enthalten ist. Diese Ueberlegungen erfüllten sich auch bei der Darstellung von 2-n-Tridecyl-4,6,7-trimethyl-5-oxycumaran und 2-(6',10',14'-Trimethyl-2'-pentadecyl)-4,6,7-trimethyl-5-oxycumaran, dem α -Tocopherolisomeren (XX).

Smith und Boyack stellten dabei fest, dass die höheren Homologen der phenylierten β -Diketone (XVIII) ($R = n$ -Tridecyl, 3,7,11-Trimethyldodecyl, $R' =$ Methyl) durch Einwirken von heisser Salzsäure keine Veränderung erlitten, im Gegensatz zu ihren niederen Homologen ($R =$ Methyl, Isopropyl, n-Propyl, $R' =$ Methyl), die dadurch in die entsprechenden Cumarone (XIX) übergeführt wur-

den. Diese Ueberführung erfolgte bei den höheren Homologen mittels heisser, wässriger Natronlauge unter Luftausschluss.

Die niederen Cumaron-Homologen (XIX) ($R = \text{Methyl, Isopropyl, n-Propyl}$) erweisen sich der katalytischen Reduktion leichter zugänglich als die höheren ($R = \text{n-Tridecyl, 3,7,11-Trimethyldodecyl}$). Während bei den ersteren Raney-Nickel genügt, war bei den letzteren nur Palladiumkatalysator aktiv.

Das Tocopherol-Isomere (XX) wurde von Smith und Mitarbeitern (26) als gelbes Oel erhalten, besass aber nur 5% der Vitamin-E-Wirkung des α -Tocopherols, obgleich der Unterschied im Molekülbau nur durch das Fehlen einer CH_2 -Gruppe im heterocyclischen Ring bedingt ist. Das Absorptionsspektrum dieses Tocols ist dem Spektrum des α -Tocopherols ähnlich, dasjenige des Tocolallophanates unterscheidet sich hingegen interessanterweise von dem des α -Tocopherolallophanats, ist aber mit dem Spektrum des β -Tocopherolallophanats beinahe identisch.

Die Ergebnisse der biologischen Prüfung des Tocols (XX) stimmen mit denjenigen unserer Untersuchungen überein. 2,4,6,7-Tetramethyl-2-(3',7',11'-trimethyldodecyl)-5-oxycumaran (XII b) besitzt im Rattenversuch erst in 60-mg-Dosen Vitamin-E-Wirkung und auch hier nur in 50% der behandelten Tiere; 30-mg-Dosen sind unwirksam. Versuche mit 2,4,6,7-Tetramethyl-2(5',9',13'-trimethyltetradecyl)-5-oxycumaran (XII d) zeigen volle Vitamin-E-Wirkung bei 40-mg-Dosen (27).

Absorptionsspektren

Die Ultraviolett-Spektren von entsprechend substituierten Oxychromanen und Oxycumaranen zeigen sowohl bei niederen als auch bei höheren Homologen nur geringe Unterschiede, so dass sich auf diesem Wege eine ganz sichere Unterscheidung kaum durchführen lässt.

Das Absorptionsmaximum der Cumarane liegt etwas höher und ist um wenigens längerwellig als das der gleichartig substituierten Chromane.

Zieht man zum Vergleich die Spektren der Allophanate heran, so zeigen sie in beiden Verbindungsklassen gleichfalls grosse Aehnlichkeit. Die entsprechenden Cumaranallophanate absorbieren vielleicht 2 $m\mu$ längerwellig.

In der Höhe der Extinktion besteht indessen ein Unterschied, indem die Cumaranallophanate einen etwas höheren Extinktionskoeffizienten aufweisen als die Allophanate der isomeren Chromanverbindungen (28).

Einfache Oxydationsprodukte von α -Tocopherol, Chroman- und Cumaranverbindungen

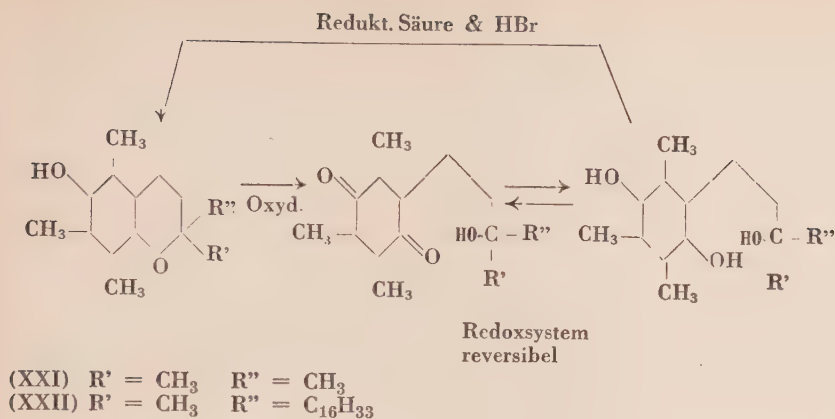
Das α -Tocopherolmolekül besteht aus zwei Teilen, dem Chromanringsystem, dem Träger gewisser Redoxeigenschaften, und der aliphatischen Seitenkette, von der eine gewisse Trägerfunktion angenommen wird, d. h. dass sie dem Ringsystem bestimmte Löslicheitseigenschaften verleiht.

Die Vermutung, dass die biologische Wirksamkeit mit Oxydations- und Reduktionsvorgängen verknüpft ist, fand aber nach Untersuchungen von Karrer und Geiger (29) keine Bestätigung.

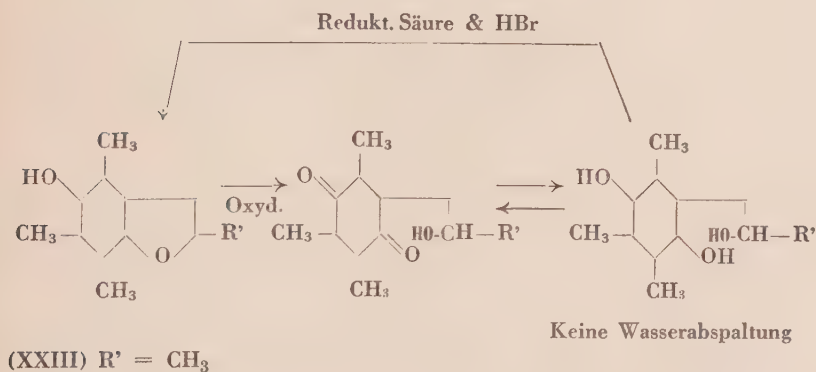
Karrer und Mitarbeiter (30), W. John, Dietzel und Emte (31) untersuchten die Oxydationsvorgänge an α -Tocopherol und niederen verwandten Modellkörpern.

Cumaran- und Chromanverbindungen gehen durch Oxydationsmittel wie Eisen-3-chlorid, Gold-3-chlorid und Silbernitrat (unter bestimmten Bedingungen) leicht in die entsprechenden gelben para-Chinone über (32). Diese verschiedenen para-Chinone zeigen aber Reduktionsmitteln gegenüber ungleiches Verhalten.

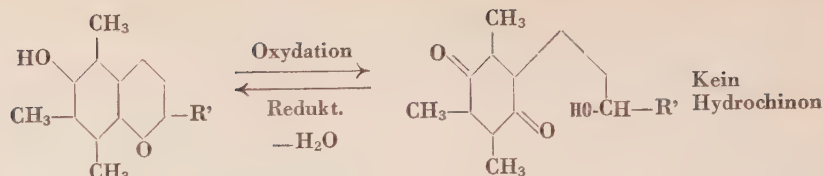
α -Tocopherolchinon geht bei der Reduktion mit Zink und Eisessig unter Aufnahme von zwei Atomen Wasserstoff nur ins entsprechende Hydrochinon über. Ein leicht reversibles Redoxsystem besteht nur zwischen Chinon und Hydrochinon. Erst bei energischerer Reduktion mit Eisessig-Bromwasserstoff-Lösung lassen sich die ursprünglichen Chromane zurückgewinnen.



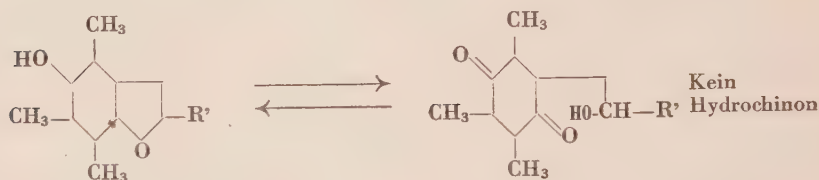
Dem α -Tocopherol (XXII) ähnlich verhalten sich unter gleichen Bedingungen (31) 2,2,5,7,8-Pentamethyl-6-oxychroman (XXI) und 2,4,6,7-Tetramethyl-5-oxycumaran (XXIII) (30).



Etwas anders reagieren die chinoiden Oxydationsprodukte von 2,5,7,8-Tetramethyl-6-oxychroman (XXIV) und 2-Isopropyl-4,6,7-Trimethyl-5-oxycumaran (XXV) (33), welche bei der Reduktion mit Zink und Eisessig unter gleichzeitiger Wasserabspaltung wieder in die Chroman- bzw. Cumaranverbindung übergehen, ohne dass sich als Zwischenprodukt eine Hydrochinon- oder eine ungesättigte Stufe fassen liesse. Hier besteht also zwischen Chroman bzw. Cumaran und entsprechendem Chinon Reversibilität im Sinne eines Redoxsystems.



(XXIV) $\text{R}' = \text{CH}_3$



(XXV) $\text{R}' = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

Dieser Versuch zeigt, dass die Erklärung von W. John (31), dass das Ausbleiben des Ringschlusses bei der Reduktion des chinoiden Oxydationsproduktes des α -Tocopherols und 2,2,5,7,8-Pentamethyl-6-oxychromans auf die geringe Reaktionsfähigkeit der tertiären alkoholischen Hydroxylgruppe zurückzuführen ist, nicht genügt (30), sondern dass der verschiedenartige Verlauf dieser Reaktion auf Momenten unbekannter Natur beruht.

Eigenschaften und quantitative Bestimmungsmethoden von Tocolen mit Chroman- und Cumaranstruktur

Die niedermolekularen Chroman-Cumaran-Isomerenpaare sind farblose, kristalline Verbindungen mit Schmelzpunkten zwischen 40° und 150° . Auf ihre leichte Oxydierbarkeit wurde bereits hingewiesen, auch die Bestrahlung mit ultravioletttem Licht begünstigt den Zerfall in dieser Richtung.

Die höheren Homologen wie 2,5,7,8-Tetramethyl-2-dodecyl-6-oxychroman (14), (16) (Smp. 61°), 2,5,7,8-Tetramethyl-2-pentadecyl-6-oxychroman (33) (Smp. 68°), Iso- α -Tocopherol (2-Cetyl-2,5,7,8-tetramethyl-6-oxychroman (34) (Smp. 64°), welche alle eine unverzweigte, lange Seitenkette in Stellung 2 besitzen, sind kristallin; ihre Isomeren, Cumaran- und Chromanverbindungen wie α -Tocopherol, Nor- α -Tocopherol (19), 2,5,7,8-Tetramethyl-2-(4',8'-dimethyl-

nonyl)-6-oxychroman (39) sowie 2,4,6,7-Tetramethyl-2(3',7',11'-trimethyl-dodecyl)-5-oxycumaran (XII b), 2,4,6,7-Tetramethyl-2-(4',8',12'-trimethyl-tridecyl)-5-oxycumaran (XII c), 2,4,6,7-Tetramethyl-2-(5',9',13'-trimethyl-tetradecyl)-5-oxycumaran (XII d) (27) und 2-(6',10',14'-Trimethyl-2'-pentadecyl)-4,6,7-trimethyl-5-oxycumaran (XX) (26) mit verzweigter Seitenkette sind hingegen hochviskose, gelbliche Oele.

Gut untersucht wurden auch die Ester des α -Tocopherols (35). Ihre Darstellung erfolgt mittels der Anhydride oder Säurechloride, teils unter Pyridinzusatz, teils ohne Pyridin. Von den dargestellten Estern der Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Capronsäure, Bernsteinsäure, Benzoesäure und Stearinsäure ist nur der letztere fest und kristallin. Die andern sind viskose Oele, die sich z. T. im Hochvakuum unzersetzt destillieren lassen.

C. D. Robeson gelang es allerdings später (36), aus α -Tocopherolkonzentrat aus natürlicher Quelle nach Veresterung in Pyridin und anschließender Molekulardestillation ein kristallines Acetat (Smp. 26,5—27,5°) zu isolieren.

Der d,l- α -Tocopherol-Phosphorsäureester (37) zeichnet sich durch seine sehr schwere Verseifbarkeit und gute physiologische Wirkung aus.

Im Gegensatz zu den freien Tocolen sind die Ester nicht autoxydabel und werden durch Oxydationsmittel nicht angegriffen. In der physiologischen Wirkung stehen sie den freien Tocolen nicht nach.

Zur Reinigung und Charakterisierung haben sich die leicht darstellbaren, kristallisierten Allophanate (38) und 3,5-Dinitrophenylurethane (39) bewährt, leider sind beide für biologische Zwecke unbrauchbar.

Alle reinen 3,5-Dinitrophenylurethane kristallisieren in gelben, wachsigen Nadeln. Die Schmelzpunkte der 3,5-Dinitrophenylurethane von α -, β - und γ -Tocopherol liegen bei 145/147°, 153/155° und 143/145°. Eine Mischung von α - und γ -Tocopheroldinitrophenylurethan gibt einen Mischschmelzpunkt von 140—145°.

Das ist eine sehr kleine Schmelzpunktsdepression, aber dieses Phänomen scheint für Tocolderivate charakteristisch zu sein, speziell für α - und γ -Tocopherol, denn auch deren Allophanate geben sehr kleine Mischschmelzpunktsdepressionen.

Die chemischen Gehaltsbestimmungsmethoden beruhen auf der leichten Oxydierbarkeit der Oxychroman- und Oxycumaranverbindungen.

Als erste haben Karrer und Mitarbeiter (40) eine potentiometrische Titration der Tocopherole mit einer Gold-III-chloridlösung in 80%igem Alkohol (Platinelektrode gegen eine Normal-Kalomelektrode) ausgearbeitet.

Furter und Meyer (41) führten eine photometrische Bestimmung ein, basierend auf der Oxydation von Tocolen mit Salpetersäure. Die Farbintensität des resultierenden «Tocolrots» wird im Pulfrich-Photometer bestimmt. Zu hohe Werte erhält man durch Anwesenheit von Tocopherylehinon, das mit Salpetersäure ebenfalls eine Rotfärbung ergibt (42).

Bei der Oxydation von Tocolen mittels Ferrichlorid in Gegenwart von α -, α' -Dipyridyl entsteht eine rote Komplexverbindung. Emmerie und Engel (42) stellten fest, dass Farbintensität und Gehalt an Reduktionskörper proportional sind. Die Farbintensität wird im Pulfrich-Photometer bestimmt.

Die Fluoreszenzmethode nach Kofler (43) ist sehr empfindlich. Noch 5 γ Tocopherol können damit genau erfasst werden. Das Tocol wird durch Kochen mit Salpetersäure in Tocolrot übergeführt, das mit o-Phenylendiamin ein im Ultraviolett gelbgrün fluoreszierendes Phenazinderivat liefert; die Fluoreszenz ist dem Tocolgehalt proportional.

Konstitution und biologische Wirkung

Der Zusammenhang zwischen Konstitution und physiologischer Wirkung schien zu Beginn der Untersuchungen über Tocopherole kein streng spezifischer zu sein. Evans, Emerson und Mitarbeiter (44) prüften die Konstitutionsspezifität an 60 Verbindungen aus mehr als sechs verschiedenen Strukturklassen und fanden Vitamin-E-wirksame Verbindungen in verschiedenen Klassen. Bei vielen dieser geprüften Substanzen lag aber die wirksame Dosis bereits an der toxischen Grenze und bei einer dreissigfachen Ueberdosis gegenüber α -Tocopherol als Standard. Somit scheint es fraglich, ob hier noch von Vitamin-E-Wirkung gesprochen werden darf.

Karrer (45) hat darauf hingewiesen, dass für Vitamin-E-Wirkung

eine strenge Konstitutionsspezifität vorliegt, und zwar sind Kern und Seitenkette der Tocoler für die biologische Wirkung wesentlich (46). Die Wirksamkeit erweist sich nicht allein von der Art der Substituenten am Benzolkern abhängig, sondern auch von deren gegenseitigen Stellungen (47).

Man unterscheidet zwischen Aenderungen, welche lediglich einen leichten, und solchen, welche einen grösseren Einfluss auf die biologische Aktivität ausüben oder gar zur vollständigen Inaktivität führen.

Diese so aufgestellten Regeln können nun auf Grund unserer Versuchsergebnisse durch die Folgerung ergänzt werden, dass der Ersatz des Chromanrings durch den Cumaranring eine starke Verminderung, aber keine völlige Aufhebung der Vitamin-E-Wirkung auslöst (48).

Aufbau langkettiger Halogenalkyle

Zur Darstellung unserer drei Cumaranderivate (XII b), (XII c), (XII d) waren 3,7,11-Trimethyl-dodecylbromid-(1) (XXVI), 4,8,12-Trimethyl-tridecylbromid-(1) (XXVIII) und 5,9,13-Trimethyl-tetradecylbromid-(1) (XXX) notwendig, die wir uns auf folgende, durch nachstehende Formelbilder erläuterte Weise aufbauten:

a) 3,7,11-Trimethyl-dodecylbromid-(1) (XXVI)

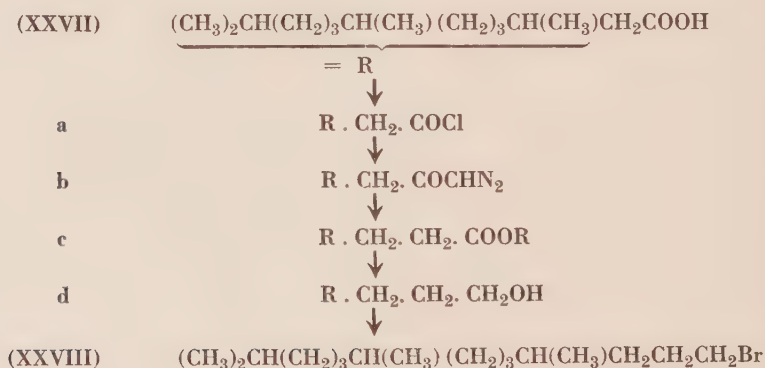
Ausgehend vom Hexahydro-pseudojonon wurde nach der Methode von P. Karrer und B. H. Ringier (49) der 3,7,11-Trimethyl-dodecan-säure-äthylester dargestellt und dieser nach dem Bouveault-Blanc'schen Reduktionsverfahren zum Hexahydrofarnesol reduziert; dieses führte man mittels Bromwasserstoff in das gewünschte Bromid (Hexahydrofarnesylbromid) über.



b) 4,8,12-Trimethyl-tridecylbromid-(1) (XXVIII)

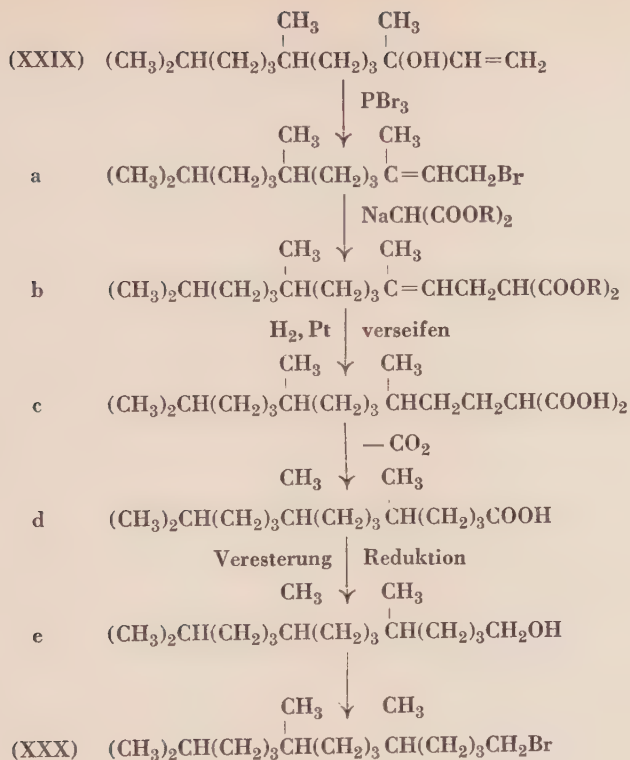
Diese Verbindung wurde von John und Pini (50) beschrieben, welche sie aus Hexahydrofarnesylbromid (XXVI) über das Nitril und das durch Reduktion daraus gewonnene Amin darstellten; die Aminogruppe ersetzten sie durch Halogen nach dem Verfahren von Braun und Sebecki (51), bei dem das Benzoylderivat des Amins und das Imidbromid Zwischenprodukte sind.

Ungefähr gleichzeitig wurde das 4,8,12-Trimethyltridecylbromid-(1) in unserem Laboratorium auf einem anderen Weg erhalten (52). Wir gingen wieder von der 3,7,11-Trimethyl-dodecansäure aus und verlängerten die Kohlenstoffkette mittels Diazomethan nach der Methode von Arndt und Eistert (53). Die Reaktionsfolge, welche zum gewünschten Bromid führte, war somit folgende:



c) 5,9,13-Trimethyl-tetradecylbromid-(1) (XXX)

Als Ausgangsmaterial für die Synthese dieses Bromids diene 3,7,11-Trimethyl-dodecen-(1)-ol-(3) (XXIX), das man aus Hexahydropseudojonon durch Anlagerung von Acetylen und nachfolgende partielle Reduktion gewinnt. Aus diesem Carbinol haben wir 5,9,13-Trimethyl-tetradecylbromid-(1) auf folgendem Weg erhalten (54):



B. EXPERIMENTELLER TEIL

Synthese von 2,4,6,7-Tetramethyl-2(3',7',11'-trimethyl-dodecyl)-5-oxy-cumaran (XXII b)

3,7,11-Trimethyl-3-oxydodecansäure-äthylester

Ein Gemisch von 100 g Hexahydropseudojonon, 166,6 g Bromessigsäureäthylester, 100 g verkupferten Zink und 400 ccm trockenem Toluol wurde auf dem Wasserbad erwärmt, bis die Reaktion in Gang kam. Nach deren Abklingen erhitzen wir den Kolben noch 2½ Stunden auf dem Oelbad bei 110/120°. Nach dem Erkalten fügten wir Aether zu und schüttelten mit 2-n-Essigsäure aus. Die Toluol-Aetherschicht wuschen wir nachher mit Wasser, bis die Auszüge neutral reagierten.

Nach zweimaliger Destillation des Rohproduktes gewannen wir den Oxyester vom Siedepunkt 183°/12 mm.

Insgesamt stellten wir auf diese Weise 142 g dieser Verbindung dar.

3,7,11-Trimethyl-dodecansäure

In einen Destillationskolben mit abwärts geneigtem Ansatzrohr gaben wir 142 g des Oxyesters. Bei einer Badtemperatur von 100° leiteten wir einen kräftigen Bromwasserstoffstrom während 12 Stunden ein. Das Bromid wurde nach dem Erkalten in Aether aufgenommen, dreimal mit Wasser gewaschen, darauf der Aether durch Destillation abgetrennt. Den Rückstand versetzten wir mit 332 g 80%igem Eisessig und 84 g verkupferten Zink und kochten am Rückfluss bei einer Badtemperatur von 120°. Nach einer Stunde unterbrachen wir und fügten nochmals 332 g 80%igen Eisessig und 84 g verkupfertes Zink zu und erhitzen eine weitere Stunde. Nach dem Erkalten brachten wir das ausgeschiedene Zinkacetat durch Zugabe von verdünnter Schwefelsäure wieder in Lösung und schüttelten nun die Mischung wiederholt mit Aether aus. Die ätherischen

Auszüge wurden mit Wasser, Bicarbonatlösung und abermals mit Wasser gewaschen, getrocknet und destilliert (Sdp. 90—170°/0,12 bis 0,17 mm). Das Destillat stellt eine Mischung von zwei Estern dar. Die ungesättigte Verbindung kommt daher zustande, dass der Oxysäureester etwas Wasser, bzw. die Bromverbindung Bromwasserstoff abspaltet.

Das Destillat (97 g) hydrierten wir in abs. Alkohol bis zur vollständigen Sättigung in Gegenwart von Platin-Katalysator.

Den rohen Ester reinigten wir durch Verseifen mit methyllkoholischem Kali. Wir gewannen so die über das Alkalisalz gereinigte Trimethyl-dodecansäure.

3,7,11-Trimethyl-dodecansäure-äthylester

Die freie Trimethyl-dodecansäure (90 g) versetzten wir mit 163 ccm absolutem Alkohol, 250 ccm absolutem Toluol und 11,7 ccm konzentrierte Schwefelsäure und erhitzen über Nacht am Rückfluss. Dann destillierten wir ca. 200 ccm Lösungsmittel im Vakuum ab und liessen den Ester im Scheidetrichter erkalten. Die untere Schicht trennten wir ab, versetzten mit 75 ccm Wasser und ätherten aus. Die Aetherschicht wuschen wir mit Sodalösung, nachher mit Wasser und trockneten mit Natriumsulfat. Darauf wurde im Vakuum das Lösungsmittel abdestilliert. Ausbeute: 82 g des Esters.

Hexahydrofarnesol (XXVI)

Die Reduktion nach Bouveault-Blanc wurde in einigen kleineren Ansätzen ausgeführt.

Beispiel eines solchen Ansatzes:

Einen 1-Liter-Kolben beschickten wir mit 35 g Natrium in Stücken. Dazu liessen wir eine Lösung von 40,3 g Trimethyldodecanester in 333 ccm absolutem Alkohol so rasch zufließen, dass heftiges Sieden stattfand. Nach dem Nachlassen der Reaktion wurde die Mischung auf dem Oelbad noch 2 Stunden zum Sieden erhitzt und darauf die noch warme Lösung mit Wasser versetzt. Im Vakuum destillierten wir die Hauptmenge des Alkohols ab und ätherten den Rückstand aus. Die Aetherextrakte wuschen wir mit Wasser neutral.

Nach dem Trocknen des Aetherauszugs mit Natriumsulfat destillierten wir den Aether ab und erhielten das rohe Hexahydrofarnesol.

Die vereinigten wässerigen Auszüge wurden angesäuert und ausgeäthert. Daraus erhielten wir die durch teilweise Verseifung entstandene Trimethyldodecansäure zurück. Diese wurde erneut in den Aethylester übergeführt und wieder der obigen Reduktion unterworfen.

Ausbeute: 25 g rohes Hexahydrofarnesol
10 g Trimethyl-dodecansäure

Aus verschiedenen Ansätzen gewannen wir nach Destillation im Hochvakuum (im Claisenkolben ausgeführt) 52 g Hexahydrofarnesol vom Sdp. 100—110° / 0,07—0,09 mm).

Hexahydrofarnesylbromid (XXVI)

Wir bromierten das Hexahydrofarnesol durch 6stündiges Einleiten von Bromwasserstoff bei 130—140° (Badtemperatur) im Destillationskolben mit abwärts geneigtem Ansatzrohr. Das Bromierungsprodukt enthielt nach der Destillation aber nur 20,43 % Brom (berechnet 27,44 %).

Wir wiederholten die Bromierung und leiteten weitere 10 Stunden Bromwasserstoff ein. Das Reaktionsprodukt gossen wir in Eiswasser, trennten im Scheidetrichter und wuschen mehrmals mit Eiswasser nach, dann mit verdünnter, eisgekühlter Sodalösung, wieder mit Wasser, mit verdünnter Salzsäurelösung und zum Schluss mit Eiswasser, bis die wässerigen Auszüge neutral reagierten. Nach einer Destillation im Hochvakuum (im Claisenkolben ausgeführt), gewannen wir 40,3 g des Hexahydrofarnesylbromids, einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp. 90/100° bei 0,07 mm Hg-Druck.

$C_{15}H_{31}Br$	Ber.	61,85 % C	10,71 % H	27,44 % Br
	Gef.	61,30 % C	10,50 % H	28,15 % Br

2,4,6,7-Tetramethyl-2-(3',7',11'-trimethyl-dodecyl)-5-oxy-cumaran (XII b)

Wir liessen 5,10 g Magnesiumspäne in 107 ccm trockenem Aether

mit 12,35 g Methyljodid, gelöst in 15,5 ccm Aether, reagieren. Nach dem Nachlassen der Reaktion erwärmte man eine halbe Stunde und tropfte dann allmählich 40,3 g 3,7,11-Trimethyl-dodecyl-bromid-(1) (XXVI), in 83 ccm Aether gelöst zu.

Nach zwei Stunden war die Reaktion beendet. Wir liessen einen langsamen Strom von trockenem Stickstoff durch die Lösung perlen und setzten eine warme Mischung von 5,44 g 4,6,7-Trimethyl-5-oxy-isocumaranon (55), gelöst in 200 ccm trockenem Benzol und 153 ccm trockenem Anisol, hinzu. Es bildeten sich Flocken, welche beim Erhitzen der Flüssigkeit am Rückflusskühler allmählich verschwanden. Diese wurde zwei Stunden im Sieden gehalten und hierauf der Aether und ein Teil des Benzols abdestilliert; darauf kochten wir das Gemisch weitere drei Stunden und liessen über Nacht bei Raumtemperatur stehen.

Nach der Zugabe von Wasser säuerte man die Reaktionsmischung mit Bromwasserstoffsäure an (Rotfärbung) und zog sie mit Aether aus. Aus dem getrockneten und stark eingeeengten Aetherextrakt kristallisierte ein Teil des nicht in Umsatz getretenen Trimethyloxy-isocumaranons aus (2,7 g). Das davon befreite Oel wurde in 50 ccm trockenem Pyridin gelöst und durch 10 ccm Essigsäureanhydrid acetyliert. Wir liessen die Lösung 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und erhitzen dann eine Stunde auf 60°. Nach dem Erkalten wurde in Wasser gegossen, ausgeäthert, die Aetherlösung mit Wasser, sehr verdünnter Schwefelsäure, Wasser, Natriumhydrogencarbonatlösung und schliesslich wieder mit Wasser gewaschen, getrocknet und vom Aether befreit. Den Rückstand unterwarf man der Fraktionierung im Hochvakuum. Dabei liessen sich folgende Fraktionen auffangen (0,015 mm Druck, Destillation im Kugelrohr, Temperatur des Luftbades): Vorlauf 98—190°; Frakt. A 190—250°; Rückstand.

Aus der Fraktion A wurde durch eine zweite Rektifikation im Kugelrohr eine Hauptfraktion B abgetrennt, die bei 190—210° Luftbadtemperatur überging. Diese zerlegten wir hierauf durch eine dritte Destillation (0,015 mm Druck) in die Fraktionen E Sdp. 190 bis 200° und F Sdp. 200—205° Luftbadtemperatur.

Fraktion F, ein gelbliches, viskoses Oel (850 mg), hatte folgende Zusammensetzung:

$C_{29}H_{48}O_3$	Ber. 78,30 % C	10,88 % H
(444,4)	Gef. 78,59 % C	10,77 % H

Es handelt sich somit um das Acetat des 2,4,6,7-Tetramethyl-2-(3',7',11'-trimethyl-dodecyl)-5-oxy-cumarans.

350 mg der Verbindung wurden mit 10 ccm 5 %iger äthylalkoholischer Kalilauge bei 80° im Stickstoffstrom verseift (1 Stunde), nach dem Verdünnen mit Wasser (40 ccm) ätherten wir die Lösung zehnmal mit je 15 ccm Aether aus. Die Aetherlösung wuschen wir mit Wasser neutral, trockneten mit Natriumsulfat und engten im Vakuum ein. Das rückständige rot-orange, viskose Oel besass die allen Chroman- und Cumaran-tocolen eigene starke Reduktionswirkung; alkoholische Silbernitratlösung wurde durch die Verbindung beim Erwärmen stark reduziert.

Nach dem Trocknen im Hochvakuum (Wasserbad 40°) machten wir eine Gehaltsbestimmung nach der Methode von Emmerie und Engel (56).

Kolorimeter Leipho, Filter Zeiss Pulfrich 50 mit α -Tocopherol als Standard.

Zu 1 ccm alkoholischer Lösung von 3,765 mg des Cumaranderivates in genau 10 ccm reinem Alkohol fügten wir 1 ccm einer alkoholischen Lösung von 0,2 %igem Ferrichlorid subl. (16,20 mg Ferrichlorid in 10 ccm absolut reinem Alkohol) und 1 ccm einer alkoholischen Lösung von 0,5 %igem α, α' -Dipyridyl. Nach dem Verdünnen auf 25 ccm mit absolut reinem Alkohol bestimmten wir nach 15 Minuten das Extinktionsmodul.

Die gleiche Messung führten wir zum Vergleich mit 3,750 mg α -Tocopherol in 10 ccm Alkohol durch (anstelle des Cumaranderivates), und endlich noch eine Messung mit Eisenchlorid und α, α' -Dipyridyl allein als Blindversuch.

Man findet nach der folgenden Formel, wo i_x die gefundene Extinktion der Lösung des Cumaranderivates ist, die unbekannte Konzentration der Cumaranverbindung C_x :

i_t	Extinktion des α -Tocopherols (Standard)
i_b	Extinktion des Blindversuches
C_x	Gesuchte Konzentration des Cumaranderivates
C_t	Bekannte Konzentration des Tocopherols

Nach der Formel beträgt

$$C_x = \frac{i_x - i_b}{i_t - i_b} \cdot C_t = \frac{2,3 - 0,20}{2,7 - 0,20} \cdot 39,45 = \underline{33,18 \text{ mg}}$$

100 % = 37,65 mg; das Tocol ist also 88,1 %ig.

Synthese von
2,4,6,7-Tetramethyl-2 (4',8',12'-trimethyl-tridecyl)-5-oxy-cumaran
(XII c)

3,7,11-Trimethyl-dodecansäure (XXVII)

Von Hexahydropseudojonon ausgehend stellten wir auf die oben beschriebene Art insgesamt 115 g Trimethyl-dodecansäure her.

3,7,11-Trimethyl-dodecansäure-chlorid (XXVII a)

65 g Trimethyl-dodecansäure und 130 g frisch destilliertes Thionylchlorid wurden eine Stunde am Rückflusskühler auf dem Wasserbad gekocht. Hierauf destillierten wir den Ueberschuss von Thionylchlorid im Vakuum unter schwachem Erwärmen ab und rektifizierten das zurückgebliebene Säurechlorid im Hochvakuum. Wasserklare Flüssigkeit vom Sdp. 97—102° / 0,05 bis 0,07 mm Hg-Druck. Ausbeute: 56,3 g.

$C_{15}H_{29}OCl$	Ber.	13,46 % Cl
	Gef.	12,63 % Cl

4,8,12-Trimethyl-tridecansäure

Diazomethan gewann man aus 51 g frisch hergestelltem Nitrosomethylharnstoff durch Eintragen in 150 ccm 50 % ige Natronlauge, die mit 400 ccm Aether überschichtet war. Abdestillieren des Diazomethans mit dem Aether und Trocknen der Aetherlösung mit fester Kalilauge. Nachher wurde in einen Dreihalskolben filtriert, der mit Thermometer, Rührer, Ableitungsrohr und Tropftrichter versehen war.

Nach dem Abkühlen der Aetherlösung auf 0° tropften wir lang-

sam 56 g des Säurechlorids (XXVII a) dazu und rührten die Mischung bei 0° während zwei Stunden. Dann wurde der Aether im Vakuum verdampft, der Rückstand in 180 ccm absolutem Alkohol aufgenommen und bei 60° eine Aufschlammung von frisch gefälltem Silberoxyd in Alkohol in kleinen Portionen zugesetzt, bis keine Stickstoffentwicklung mehr beobachtet werden konnte. Nach dem Abkühlen, Filtrieren und Abdampfen des Alkohols nahmen wir das verbleibende, dunkelbraune Oel in Aether auf und schüttelten dreimal mit eiskalter 0,5-n-Natronlauge aus. Die Aetherlösung wurde getrocknet, der Aether abdestilliert und der Rückstand, ein gelbes Oel, durch Kochen mit äthylalkoholischer Kalilauge (32 g Kaliumhydroxyd in 200 ccm Alkohol) während einer Stunde verseift. Nach der Reinigung über das Kalisalz und Destillation im Hochvakuum (im Claisenkolben ausgeführt) erhielten wir insgesamt 61,1 g 4,8,12-Trimethyl-tridecansäure vom Sdp. 138—148° / 0,15 mm Hg-Druck.

$C_{16}H_{32}O_2$	Ber.	75,00 % C	12,50 % H
(255,2)	Gef.	75,54 % C	12,31 % H

4,8,12-Trimethyl-tridecanol-(1) (XXVII d)

Wir kochten eine Mischung von 60 g Trimethyl-tridecansäure in 166,5 g absolutem Alkohol mit 2,5 ccm konzentrierter Schwefelsäure während 4 Stunden am Rückfluss. Nach dem Erkalten fügten wir 2,75 g feingepulverte, wasserfreie Soda zu, filtrierten und destillierten darauf den Alkohol im Vakuum ab. Diese Operation wurde mit den gleichen Mengen wiederholt. Nach dem Erkalten gossen wir auf Eis, nahmen in Aether auf und wuschen mit Wasser neutral. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat destillierten wir den Aether ab und erhielten 68,2 g eines klaren, gelblichen Oels mit charakteristischem Estergeruch.

In einem Dreihalskolben mit zwei Rückflusskühlern lösten wir 68 g des Esters in 420 ccm absolutem Alkohol und gaben sehr rasch 34 g Natrium in kleinen Stücken zu.

Nach dem Abklingen der Reaktion erwärmte man zwei Stunden auf 130° (Oelbadtemperatur), goss hierauf auf Eis, verdampfte den Alkohol im Vakuum und zog mit Aether aus. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Aethers wurde der Rückstand im Hochvakuum

rektifiziert. Ausbeute: 25 g Trimethyl-tridecanol, Sdp. 115—123 ° / 0,35—0,50 mm Hg-Druck.

Die in der wässrig-alkoholischen Schicht gelöste, nicht in Reaktion getretene Trimethyl-tridecansäure wurde zurückgewonnen und nach der Veresterung erneut reduziert.

4,8,12-Trimethyl-tridecylbromid-(1) (XXVIII)

Wir versetzten 26 g Trimethyl-tridecanol unter Eiskühlung mit 19,4 g Phosphorpentabromid, welches in kleinen Portionen zugegeben wurde. Das Gemisch erwärmten wir nachher auf dem Wasserbad während 4 Stunden. Dabei entwickelte sich Bromwasserstoff. Dann gossen wir auf Eis, nahmen in Aether auf und wuschen dreimal mit Natriumhydrogencarbonatlösung und dann mit Wasser. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Abdestillieren des Aethers wurde der Rückstand im Hochvakuum (Claisenkolben) rektifiziert. Sdp. 90—105 ° (0,05 mm). Die Analyse ergab aber zu wenig Brom, deshalb wurde nochmals bromiert, diesmal mit Phosphortribromid.

Die Mischung von 26,4 g des Bromids und 25 ccm Petroläther (Kp. 30/60 °) kühlten wir auf —10 ° ab und tropften langsam 10 g Phosphortribromid, in 20 ccm Petroläther gelöst, zu, während durch die Mischung langsam ein Strom von trockenem CO₂ perlte. Nach 16 Stunden wurde in der üblichen Weise aufgearbeitet und das Reaktionsprodukt destilliert. Ausbeute: 28,2 g Bromid vom Sdp. 90—105 ° / 0,05 mm.

C₁₆H₃₃Br (305,27) Ber. 26,20 % Br Gef. 26,27 % Br

2,4,6,7-Tetramethyl-2-(4',8',12'-trimethyl-tridecyl)-5-oxy-cumaran (XII c)

Die Kondensation führten wir unter Anwendung der äquivalenten Mengen in gleicher Weise aus wie diejenige mit Hexahydrofarnesylbromid.

Die Fraktionierungen durch Hochvakuumdestillation führten hier aber zu keiner guten Trennung, die einzelnen Fraktionen ergaben bei der Analyse sowohl einen zu grossen Gehalt an Kohlenstoff wie an Wasserstoff.

Wir verseiften deshalb die Fraktionen teils einzeln, teils vereinigt mit 5%iger alkoholischer Kalilauge im Stickstoffstrom und chromatographierten die freien Tocolle an Aluminiumoxyd Brockmann. Die verwendeten Säulen hatten Durchmesser von 2,3 cm und eine Höhe von 8,5 bis 11 cm. Als Lösungsmittel benutzten wir Petroläther Kp. 30/60°. Entwickelt wurde mit einer Mischung von Petroläther und 5% Benzol, eluiert mit Benzol, das 10% Methanol enthielt. Aus vier Fraktionen erhielten wir Chromatogramme mit zwei bis fünf Zonen. Nach dem Aufarbeiten ergaben sich verschiedene gelborange bis dunkelbraune Oele von verschiedener Viskosität. Nach der Methode von Emmerie und Engel untersuchten wir diese Fraktionen auf ihren Tocolgehalt, fassten jene von gleichem Gehalt zusammen und chromatographierten erneut. Nach nochmaliger Gehaltsbestimmung vereinigten wir die 90—100%igen Fraktionen und acetylierten diese. Nachher unterwarfen wir sie der Destillation im Hochvakuum (im Kugelrohr ausgeführt).

Nach mehrmaliger Destillation der Fraktionen zwischen 180 bis 235° bei 0,001 mm Hg-Druck (Luftbadtemperatur) erhielten wir ein hochviskoses Oel (Sdp. 190—210°) (66 mg), durch weiteres Fraktionieren konnten wir noch weitere 67 mg isolieren. Das Oel hatte folgende Zusammensetzung:

$C_{30}H_{50}O_3$	Ber.	78,60 % C	10,92 % H
(458,4)	Gef.	78,54 % C	10,95 % H

66 mg unterwarfen wir der Verseifung mit 5%iger alkoholischer Kalilauge und führten eine Gehaltsprüfung nach Emmerie und Engel durch.

Zur Anwendung gelangten 3,525 mg, welche einen Gehalt von 89,25% der Cumaranverbindung aufwiesen.

Synthese von 2,4,6,7-

Tetramethyl-2-(5',9',13'-trimethyl-tetradecyl)-5-oxy-cumaran (54)

3,7,11-Trimethyl-dodecen-(2)-yl-bromid-(1) (XXIX a)

Zu einer Mischung von 90,0 g 3,7,11-Trimethyl-dodecen-(1)-ol-(3) und 338 g trockenem Petroläther (Sdp. 30—70°), die auf —15°

gekühlt war, fügte man im Verlauf von 5 Stunden 117,0 g Phosphortribromid in 225 ccm Petroläther; gleichzeitig wurde ein Strom von trockenem CO₂ durch die Flüssigkeit geleitet.

Dann wurde die Reaktionsmischung 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, hierauf auf Eis gegossen und mit Aether extrahiert. Den Aetherextrakt wusch man wiederholt mit eiskalter n.-Natriumcarbonatlösung, hierauf mit Wasser bis zur neutralen Reaktion, trocknete ihn und verdampfte das Lösungsmittel im Vakuum. Das zurückbleibende Bromid wog 110 g und wurde ohne weitere Reinigung zu den folgenden Versuchen verwendet.

Diäthylester der 4,8,12-Trimethyl-tridecen-(3)-dicarbonsäure-(1,1)
(XXIX b)

Wir fügten langsam unter ständigem Rühren 61,0 g Malonester in eine kalte Lösung von 9,1 g Natrium in 162 ccm absolutem Alkohol; dabei bildete sich ein Niederschlag von Natriummalonester. Zu der Mischung wurden 110 g 3,7,11-Trimethyl-dodecen-(2)-yl-bromid-(1) gegeben, wobei Erwärmung eintrat. Nach 6stündigem Kochen am Rückflusskühler war die Reaktion beendet. Das ausgeschiedene Natriumbromid wurde abfiltriert, der Alkohol im Vakuum verdampft, der Rückstand in kaltem Wasser aufgenommen und mit Aether ausgezogen. Nach dem Ansäuern der wässrigen Schicht wurde diese zur Extraktion verseifter Anteile, die vorher in der schwach alkoholischen Flüssigkeit in Lösung gehalten worden waren, nochmals ausgeäthert.

Die vereinigten Aetherauszüge hinterliessen nach dem Verdampfen des Lösungsmittels 125 g eines gelblichen Oeles, das man direkt verseifte.

4,8,12-Trimethyl-tridecan-dicarbonsäure-(1,1) (XXIX c)

Den vorerwähnten rohen Ester (125 g) goss man in eine Lösung von 123 g KOH in 170 ccm Wasser und 30 ccm Methanol. Die Mischung blieb 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und wurde dann zur Entfernung von Neutralstoffen dreimal mit je 75 ccm Aether ausgezogen.

Hierauf säuerte man sie unter Eiskühlung an und extrahierte mit Aether. Die Aetherauszüge wurden getrocknet, vom Lösungsmittel im Vakuum befreit und der Rückstand der katalytischen Hydrierung unterworfen.

Zu diesem Zweck löste man ihn in dem doppelten Gewicht absolutem Alkohol und reduzierte mit Wasserstoff und Platinosyd (1,7 g). Die theoretisch berechnete Wasserstoffmenge wurde schnell aufgenommen. Nach der Abtrennung des Platins und Verdampfen des Lösungsmittels blieben 82,0 g eines hellgelben Oeles zurück, welches aus der rohen 4,8,12-Trimethyl-tridecan-dicarbonsäure-(1,1) bestand. *

5,9,13-Trimethyl-tetradecansäure (XXIX d)

Die Dicarbonsäure wurde im Claisen-Kolben unter 14 mm Druck auf 160° erhitzt bis keine Gasentwicklung mehr sichtbar war. Hierauf destillierte man das sich nun trübende Oel im Hochvakuum und gewann 45,1 g eines farblosen Oels vom Sdp. 150—160° / 1—2 mm; Sdp. 135—140° / 0,05 mm. Die Titration ergab einen Säuregehalt von 99,4%.

5,9,13-Trimethyl-tetradecanol-(1) (XXIX e)

56,0 g der Trimethyl-tetradecansäure wurden zwecks Veresterung in 156 ccm absolutem Alkohol mit 2,32 ccm konzentrierter Schwefelsäure während 4 Stunden am Rückflusskühler gekocht. Nach dem Erkalten gaben wir 3,50 g feinpulverisierte, wasserfreie Soda hinzu, filtrierten und destillierten den Alkohol im Vakuum ab. Dann wurde dieselbe Operation mit 156 ccm absolutem Alkohol und 2,32 ccm konzentrierter Schwefelsäure wiederholt. Man goss in Wasser, zog mit Aether aus, trocknete nach dem Waschen den Aetherextrakt und verdampfte das Lösungsmittel. Der Ester blieb als fast farbloses Oel zurück (57 g).

Er wurde in 340 ccm absolutem Alkohol gelöst und mit 27,4 g Natrium reduziert. Hierauf wurde etwas Wasser zugesetzt, der Alkohol grösstenteils im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit Aether ausgezogen. Aus diesem Aetherextrakt erhielten wir nach dem Trocknen und Abdampfen des Aethers 24,0 g 5,9,13-Tri-

methyl-tetradecanol-(1). Sdp. 131—137° (0,12 mm Hg). Destillation im Claisenkolben ausgeführt.

$C_{17}H_{36}O$	Ber.	79,62 % C	14,16 % H
(256,27)	Gef.	79,64 % C	14,53 % H

Aus den wässrig-alkalischen Lösungen wurde die durch Verseifung entstandene Trimethyl-tetradecansäure zurückgewonnen (24 g) und einer erneuten Veresterung und Reduktion unterworfen.

5,9,13-Trimethyl-tetradecylbromid-(1) (XXX)

Durch 78,0 g 5,9,13-Trimethyl-tetradecanol-1 wurde bei 170 bis 180° Oelbadtemperatur während 5½ Stunden ein Strom von trockenem Bromwasserstoff geleitet. Dann liess man erkalten, goss auf Eis, zog mit Aether aus, wusch die Aetherlösung mit Wasser, kalter, verdünnter Sodalösung und nochmals mit Wasser, trocknete sie und destillierte den Aether ab. Der Rückstand wurde aus einem Claisen-Kolben im Hochvakuum destilliert. Das 5,9,13-Trimethyl-tetradecylbromid-(1) destillierte unter 0,02 mm zwischen 137 bis 140°. Ausbeute 88,0 g.

$C_{17}H_{35}Br$ (319,2)	Ber.	25,06 % Br	Gef.	24,95 % Br
--------------------------	------	------------	------	------------

2,4,6,7-Tetramethyl-2-(5',9',13'-trimethyl-tetradecyl)-5-oxy-cumaran (XII d)

Die Kondensation erfolgte in derselben Weise wie die vorherbeschriebene. Zur Anwendung gelangten äquivalente Mengen, wobei 4,6,7-Trimethyl-5-oxy-isocumaranon als Ausgangsprodukt diente, auf welches die Mischung von Methylmagnesiumjodid und 5,9,13-Trimethyltetradecyl-magnesiumbromid zur Einwirkung kam.

Eine Trennung der acetylierten Tocale durch wiederholte Destillation im Kugelrohr (im Hochvakuum) erwies sich auch hier als unmöglich. Wir verseiften deshalb die zwischen 220° und 250° (0,01 mm) siedenden Fraktionen mit 5%iger alkoholischer Kalilauge im Stickstoffstrom. Nach dem Aufarbeiten chromatographier-

ten wir das hochviskose, stark reduzierende, rote Oel. (Säulenhöhe 16,5 cm, Durchmesser 2,5 cm, Absorptionsmittel 80 g Aluminiumoxyd Brockmann, Waschflüssigkeit 300 ccm Petroläther.)

Im Chromatogramm ergaben sich von oben nach unten gesehen drei Zonen, eine dunkelbraune schmale, darauf eine breitere hellbraune und zu unterst eine breite, gelbe Zone. Wir eluierten mit Benzol (mit 10 % Methanolgehalt) und gewannen aus der untersten Zone ein viskoses Oel (200 mg) von der Zusammensetzung

$C_{29}H_{50}O_2$	Ber.	80,86 % C	11,60 % H
(430,69)	Gef.	80,94 % C	11,56 % H

Es handelt sich somit um das freie 2,4,6,7-Tetramethyl-2-(5',9',13'-trimethyl-tetradecyl)-5-oxy-cumaran. Dieses wurde zur physiologischen Prüfung gegeben.

Aus der mittleren Zone des Chromatogramms I haben wir ebenfalls ein viskoses, reduzierendes Oel gewonnen. Nachdem wir es nochmals chromatographiert hatten, konnten aus einer Zone weitere 96,8 mg der Cumaranverbindung eluiert werden.

Diese hatten die Zusammensetzung

$C_{29}H_{50}O_2$	Ber.	80,86 % C	11,60 % H
(430,69)	Gef.	80,48 % C	11,26 % H

Damit führten wir eine Gehaltsbestimmung nach Emmerie und Engel durch und fanden mit α -Tocopherol als Standard 71,5 % 2,4,6,7-Tetramethyl-2-(5',9',13'-trimethyl-tetradecyl)-5-oxy-cumaran.

LITERATURVERZEICHNIS

(1)	P. Karrer und Mitarb.	Helv.	21	390, 520	(1938)
	E. Fernholz	Am. Soc.	60	700	(1938)
(2)	P. Karrer, R. Escher	Helv.	21	820	(1938)
			22	1287	(1939)
(3)	Claisen	A.	442	210	(1925)
		B.	58	275	(1925)
		B.	59	2344	(1926)
(4)	L. I. Smith, Mc Mullen	Soc.	1938	1375	
(5)	P. Karrer und Mitarb.	Helv.	31	1505	(1948)
(6)	W. John und Mitarb.	B.	71	2637	(1938)
(7)	P. Karrer und Mitarb.	Helv.	21	520, 890	(1938)
(8)	F. Bergel und Mitarb.	Nature	142	36	(1938)
(9)	L. I. Smith und Mitarb.	Science	88	37	(1938)
(10)	P. Karrer und Mitarb.	Helv.	22	1287	(1939)
(11)	P. Karrer und Mitarb.	Helv.	25	29	(1942)
(12)	L. I. Smith und Mitarb.	Am. Soc.	48	1693	(1926)
			58	304	(1936)
(13)	W. John und Mitarb.	B.	71	2637	(1938)
(14)	W. John und Mitarb.	B.	72	1649	(1939)
(15)	L. I. Smith und Mitarb.	J. org. Chem.	4	323	(1939)
(16)	W. John und Mitarb.	B.	72	1653	(1939)
(17)	W. John und Mitarb.	B.	74	890	(1941)
(18)	W. John und Mitarb.	B.	73	995	(1940)
(19)	W. John und Mitarb.	Z. physiol. Ch.	273	191	(1941)
(20)	W. John und Mitarb.	Z. physiol. Ch.	273	225	(1942)
(21)	W. John und Mitarb.	B.	71	2637	(1938)
(22)	Milhaud	Dissertation Zürich		30	(1947)
(23)	L. I. Smith und King	Am. Soc.	65	1594	(1943)
	L. I. Smith und Boyack	Am. Soc.	70	2687	(1948)
(24)	L. I. Smith und Kaiser	Am. Soc.	62	133	(1940)
(25)	Kutz und Adkins	Am. Soc.	62	4036	(1940)
(26)	L. I. Smith und Boyack	Am. Soc.	70	2690	(1948)
(27)	P. Karrer und Mitarb.	Helv.	31	1505	(1948)
(28)	P. Karrer und Mitarb.	Helv.	22	1287	(1939)
	W. John und Mitarb.	Z. physiol. Ch.	257	173	(1939)
(29)	P. Karrer und Mitarb.	Helv.	23	455	(1940)
(30)	P. Karrer und Mitarb.	Helv.	21	939	(1938)
			22	661	(1939)
(31)	W. John und Mitarb.	Z. physiol. Ch.	257	173	(1939)
(32)	P. Karrer	Helv.	22	334	(1939)
	L. I. Smith und Mitarb.	Am. Soc.	65	1594	(1943)
(33)	F. Kehrer	Dissertation Zürich		27	(1941)
(34)	W. John und Mitarb.	Z. physiol. Ch.	268	104	(1941)
(35)	Demole und Mitarb.	Helv.	22	65	(1939)
(36)	C. D. Robeson	Am. Soc.	64	1487	(1942)
(37)	P. Karrer und G. Bussmann	Helv.	23	1137	(1940)
(38)	Evans und Mitarb.	J. Biol. Chem.	113	319	(1936)
(39)	L. I. Smith und Sprung	Am. Soc.	64	433	(1942)
(40)	P. Karrer und Keller	Helv.	21	939, 1161	(1938)
			22	253	(1939)

(41)	Furter und Meyer	Helv.	22	240	(1939)
(42)	Emmerie und Engel	R.	58	283, 895	(1939)
			61	305	(1942)
(43)	Kofler	Helv.	25	1469	(1942)
			26	2166	(1943)
(44)	Evans und Mitarb.	J. org. Chem.	4	376	(1938)
(45)	P. Karrer und Jensen	Helv.	21	1622	(1938)
(46)	P. Karrer und Jap	Helv.	24	639	(1941)
(47)	L. I. Smith und Mitarb.	Am. Soc.	64	447	(1942)
(48)	P. Karrer und Mitarb.	Helv.	31	1505	(1948)
(49)	P. Karrer und Ringier	Helv.	22	610	(1939)
(50)	W. John und Pini	Z. physiol. Chem.	273	225	(1942)
(51)	Braun und Sobecki	B.	43	2844	(1910)
		B.	44	1464, 2867	(1911)
(52)	M. Favarger	Dissertation Zürich			(1944)
(53)	Arndt und Eistert	Z. angew. Ch.	54	99, 124	(1941)
(54)	Milhaud	Dissertation Zürich		40	(1947)
(55)	L. I. Smith und Mitarb.	Am. Soc.	58	631	(1936)
(56)	Emmerie und Engel	R.	57	1351	(1938)
		R.	58	895	(1939)

LEBENS LAUF

Als Bürger von Basel wurde ich am 26. Mai 1922 in Zürich geboren. Hier besuchte ich die Primar- und Sekundarschule und anschliessend die Oberrealschule. Im Sommer 1942 legte ich die Maturitätsprüfung (Typus C) ab und immatrikulierte mich nach abgeschlossener Rekrutenschule im Herbst des gleichen Jahres an der ETH, Abteilung Chemie. Nach vier Semestern wechselte ich auf die philosophische Fakultät II der Universität Zürich hinüber mit dem Hauptfach Chemie einschliesslich Physikalische Chemie, den Nebenfächern Physik, Mineralogie und Mathematik. Ausserdem hörte ich Spezialvorlesungen in Chemie, Physikalischer Chemie, Technologie und Botanik. Den Mikrokurs absolvierte ich am chemischen Institut der Universität Zürich.

Meine, bei Herrn Prof. Karrer im Herbst 1946 begonnenen, experimentellen Arbeiten für das Doktorat konnte ich im Winter 1948/49 abschliessen, um dann im Laufe des Jahres 1949 die Prüfungen im Hauptfach abzulegen.

Zürich, im Juli 1949.

